

(51)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 d, 7/34
C 07 d, 13/10
C 07 d, 91/24
C 07 d, 51/70
A 61 k, 27/00

(52)

Deutsche Kl.:

12 q, 24
12 q, 25
12 p, 4/01
12 p, 6
30 h, 2/36

(10)

Offenlegungsschrift 2 331 138

(11)

Aktenzeichen: P 23 31 138.8

(21)

Anmeldetag: 19. Juni 1973

(22)

Offenlegungstag: 10. Januar 1974

(43)

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: 21. Juni 1972

24. Juni 1972

29. Juni 1972

(33)

Land: Japan

(31)

Aktenzeichen: 62626-72

63407-72

65573-72

(54)

Bezeichnung: Chromonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltendes Mittel

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka (Japan)

Vertreter gem. § 16 PatG: Redies, F., Dr.-Ing.. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Türk, D., Dr.rer.nat.; Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 4000 Düsseldorf

(72)

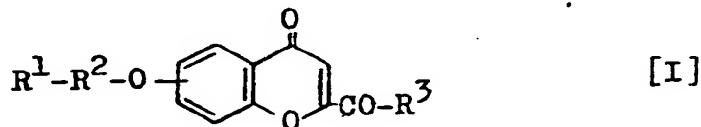
Als Erfinder benannt: Umio, Suminori, Kawanishi; Ueda, Ikuo, Yao; Sato, Yoshinari, Tanashi; Matsuo, Masaaki, Toyonaka; Nakaguti, Osamu, Osaka; Kobayashi, Masakazu, Ikeda (Japan)

Anmelder: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 3, 4-chome, Doshonachi, Higashi-ku, Osaka/Japan

2331138

Chromonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese
enthaltendes Mittel

Die erfindungsgemäßen Chromonderivate, die eine antiallergi-
sche Aktivität aufweisen, können durch die folgende Formel I
wiedergegeben werden:



worin bedeuten:

R¹ einen Alkoxyrest, einen N,S-haltigen heterocyclischen Rest oder einen Aryloxyrest, wobei der heterocyclische Rest durch Halogen oder Acyl substituiert sein kann und wobei die Arylgruppe durch Amino-, Alkylamino-, Acylamino-, Nitro- oder Alkylendioxygruppen substituiert sein kann,

R² einen Alkylenrest,

R³ einen Hydroxy oder Alkoxyrest oder einen Rest der Formel

$\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ -\text{N}-\text{R}^5 \end{array}$, worin für sich allein R⁴ ein Wasserstoffatom und

R⁵ einen Hydroxy- oder Aminorest, oder R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom einen mit Alkyl- oder Hydroxyalkyl substituierten Piperazinylrest darstellen,

309882/1454

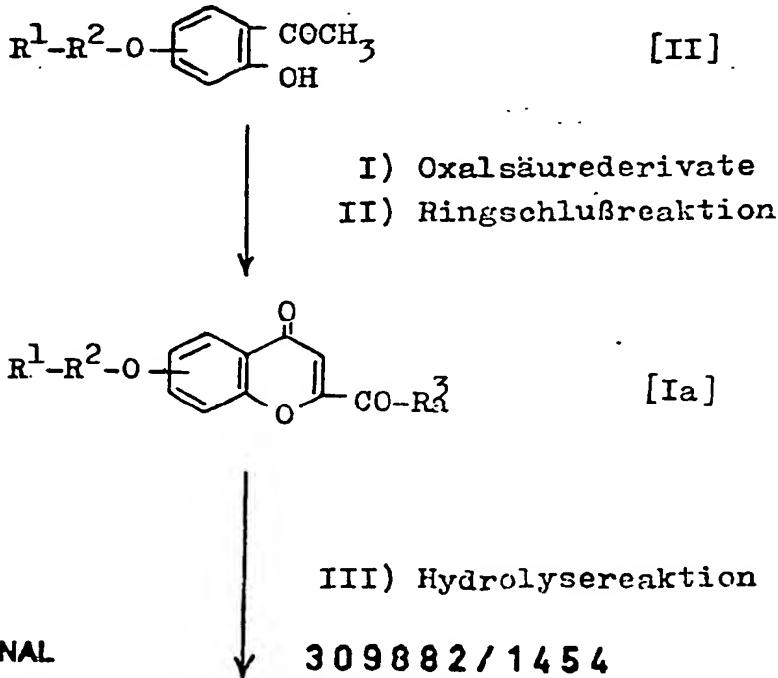
BAD ORIGINAL

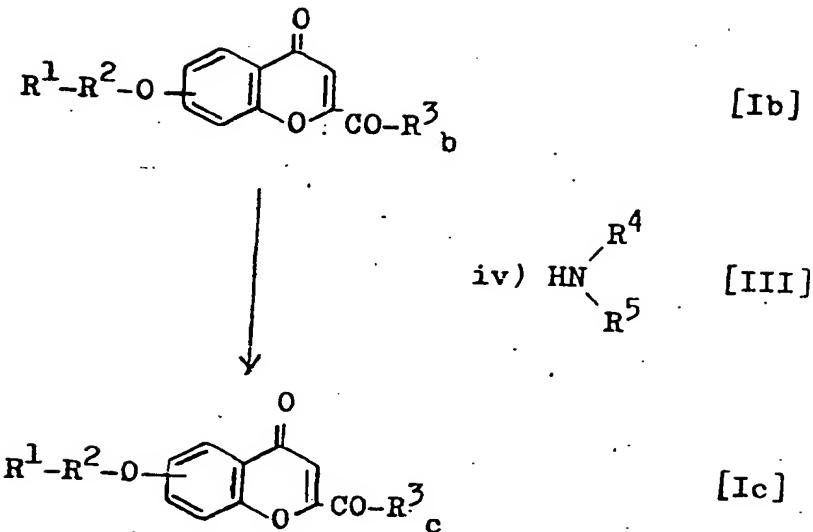
wobei gilt, daß, wenn R³ einen Hydroxy- oder Alkoxyrest bedeutet, R¹ einen N,S-haltigen heterocyclischen Rest oder einen Aryloxyrest darstellen, wobei der heterocyclische Rest durch Halogen oder Acyl, und die Arylgruppe durch Amino-, Alkylamino-, Acylamino-, Nitro- oder Alkylendioxygruppen substituiert sind.

Es zeigte sich, daß die Chromonderivate der Formel I eine anti-allergische Aktivität aufweisen und zur therapeutischen und Vorsorgebehandlung von Asthma geeignet sind.

Aufgabe der Erfindung ist es, neue Chromonderivate der Formel I anzugeben. Es werden daher die Chromonderivate der Formel I geschaffen, die eine antiallergische Wirkung besitzen und zur therapeutischen und Vorsorgebehandlung von Asthma geeignet sind. Ferner werden pharmazeutische Mittel geschaffen, die Chromonderivate der Formel I als aktive Komponente enthalten zusammen mit pharmazeutisch geeigneten Trägermitteln, und die als therapeutische und Vorsorgemittel für Asthma brauchbar sind.

Ferner wird erfindungsgemäß ein Verfahren zur Herstellung der neuen Chromonderivate der Formel I angegeben. Das Verfahren der Erfindung wird durch das folgende Reaktionsschema veranschaulicht:





worin R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben und worin ferner bedeuten:

R³_a einen Alkoxyrest,

R³_b einen Hydroxyrest und

R³_c einen Rest der Formel $\text{--N} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{R}^4 \\ \diagdown \end{array} \text{R}^5$, worin R⁴ und R⁵ die angegebene Bedeutung haben.

In den angegebenen Formeln sind geeignete Alkoxyreste z. B. ein kurzkettiger Alkoxyrest, z. B. ein Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, tertiar-Butoxy-, Pentyloxy- oder Hexyloxyrest.

Typische geeignete N,S-haltige heterocyclische Reste sind z. B. ein 5- oder 6-gliedriger, einzelner oder kondensierter heterocyclischer Rest, beispielsweise ein Thiazolyl-, Isothiazolyl-,

309882/1454

Thiadiazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl- oder 2-Oxo-benzothiazolin-3-ylrest. Die angegebenen heterocyclischen Reste können substituiert sein mit Halogen, z. B. einem Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder mit einem Acylrest, z. B. einem kurzkettigen Alkanoylrest (beispielsweise einem Formyl-, Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylrest), oder einem Arylcarbonylrest (z. B. einem Benzoyl-, Toluoyl- oder Xyloylrest), z. B. 5-Chloro-2-oxobenzothiazolin-3-ylacetyl.

Typische geeignete Aryloxyreste sind z. B. ein Phenoxy-, Naphthoxy-, Tolyloxy-, Xylyloxy, Mesityloxy- oder Cumencyloxyrest. Die angegebenen Aryloxyreste können substituiert sein mit einem Amino- oder einem beispielsweise kurzkettigen Alkylaminorest (z. B. einem Methylamino-, Äthylamino-, Propylamino-, Butylamino-, Dimethylamino-, Diäthylamino- oder Dipropylaminorest), einem Acylaminorest, z. B. einem kurzkettigen Alkanoylaminorest (z. B. einem Formamido-, Acetamido-, Propionamido- oder Butyramidorest), oder einem Arylcarbonylaminorest (z. B. einem Benzamidorest), einem Nitrorest oder einem beispielsweise kurzkettigen Alkylendioxyrest (z. B. einem Methylendioxy-, Äthylendioxy- oder Propylenendioxyrest).

Typische geeignete Alkylenreste sind z. B. ein kurzkettiger Alkylenrest, z. B. ein Methylen-, Äthylen-, Trimethylen-, Tetramethylen-, Pentamethylen-, Hexamethylen-, Propylen- oder 2-Methyltrimethylenrest.

Typische geeignete Reste der Formel $\text{N}^{\text{R}^4}(\text{R}^5)$ sind z. B. ein

Hydroxyaminorest, ein Hydrazinorest oder ein 1-Piperazinylrest. Der angegebene 1-Piperazinylrest ist in 4-Stellung substituiert mit einem beispielsweise kurzkettigen Alkylrest (z. B. einem Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tertiär-Butyl-, Pentyl- oder Hexylrest) oder einem Hydroxyalkylrest, z. B. Hydroxy-(kurzkettig) alkylrest (z. B. einem Hydroxymethyl-, 2-Hydroxyäthyl-, 2-Hydroxypropyl-, 3-Hydroxypropyl-, 4-Hydroxy-

butyl-, 5-Hydroxypentyl- oder 6-Hydroxyhexylrest).

Hier und im folgenden wird mit "kurzkettig" eine gerad- oder verzweigtkettige Kohlenstoffkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bezeichnet.

Die Verbindung der angegebenen Formel Ia ist herstellbar durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einem Oxalsäurederivat und anschließender Umsetzung der erhaltenen Verbindung mit einer Säure. Die Umsetzung kann in der Regel in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, das gegenüber der Reaktion inert ist.

Typische geeignete Oxalsäurederivate sind z. B. Dialkyloxalat (z. B. Diäthyloxalat), Alkyl-2-alkoxy-2,2-dihalogenoacetat (z. B. Äthyl-2-äthoxy-2,2-dichloroacetat), Alkyloxalylhalogenid (z. B. Äthyloxalylchlorid) und Alkylglyoxalat (z. B. Äthylglyoxalat), wobei es sich bei den vorliegenden Alkylkomponenten vorzugsweise um kurzkettige Alkylreste handelt.

Typische geeignete Lösungsmittel sind z. B. Äther, Dioxan, Äthanol und Benzol. Die Reaktion wird in der Regel unter Erhitzen durchgeführt, obwohl in bezug auf Reaktionstemperatur keine sonderlichen Beschränkungen bestehen.

Wird ein Dialkyloxalat als Oxalsäurederivat verwendet, so wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Katalysators durchgeführt, z. B. eines Alkalimetalls (z. B. Lithium, Natrium oder Kalium), in Gegenwart von Metallalkoxyd (z. B. Lithiummethoxyd, Lithiumäthoxyd, Natriummethoxyd, Natriumäthoxyd, Natriumpropoxyd, Natriumisopropoxyd, Kaliummethoxyd, Kaliumäthoxyd, Calciummethoxyd, Magnesiummethoxyd oder Aluminiummethoxyd), Alkalimetallamid (z. B. Lithiumamid, Natriumamid oder Kaliumamid), Alkalimetallhydroxyd (z. B. Lithiumhydroxyd, Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd), in Gegenwart eines Grignard-

Reagens (z. B. Äthylmagnesiumbromid, Isopropylmagnesiumbromid, Diäthylaminomagnesiumbromid, Diisopropylaminomagnesiumbromid oder Mesitylmagnesiumbromid), oder eines Tritylalkalimetalls (z. B. Trityllithium, Tritylnatrium oder Tritylkalium).

Wird ein Alkyl-2-alkoxy-2,2-dihalogenoacetat als Oxalsäurederivat verwendet, so wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines Metallkatalysators, z. B. in Gegenwart von Platin, Palladium oder Ruthenium, durchgeführt.

Wird ein Alkyloxalylhalogenid als Oxalsäurederivat verwendet, so wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer Säure, z. B. Salzsäure, durchgeführt.

Die Ringschlußreaktion des gebildeten Reaktionsproduktes wird durch Umsetzung mit einer Säure durchgeführt, z. B. mit Jodwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure oder Schwefelsäure. Die Reaktion kann durchgeführt werden unter gleichzeitiger Verwendung von zwei oder mehr der angegebenen Säuren und/oder Verwendung eines Lösungsmittels, z. B. eines Alkohols (z. B. Methanol oder Äthanol). Die Reaktionstemperatur ist nicht sonderlich beschränkt, doch wird die Umsetzung in der Regel unter Erwärmen oder Erhitzen durchgeführt.

Die Verbindung der Formel Ib kann hergestellt werden durch Hydrolyse der gebildeten Verbindung der Formel Ia.

Die Hydrolysereaktion wird in üblicher bekannter Weise durchgeführt, z. B. durch Erwärmen oder Erhitzen einer wässrigen Lösung der Verbindung der Formel Ia, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Katalysators, bei dem es sich um einen solchen des gleichen Typs handeln kann, wie er zur Umsetzung der Verbindung der Formel II mit einem Dialkyloxalat verwendet wird; oder in Gegenwart eines sauren Katalysators, z. B. Salzsäure, Ameisensäur oder Essigsäure; oder in Gegenwart eines basischen oder ei-

nes-sauren Ionenaustauscherharzes.

Die Verbindung der Formel Ic kann hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel Ib oder eines reaktiven Derivats derselben mit einer Verbindung der Formel III in einem gegenüber der Reaktion inerten Lösungsmittel.

Typische geeignete reaktive Derivate der Verbindung Ib sind z. B. ein Säureazid, ein Säurehalogenid, z. B. ein Säurebromid oder Säurechlorid, ein gemischtes Säureanhydrid mit einer Säure, z. B. mit Dialkylphosphorsäure, Phenylphosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Dibenzylphosphorsäure, halogenierter Phosphorsäure, Dialkylphosphoriger Säure, Schwefliger Säure, Thioschwefelsäure, Schwefelsäure, Alkylcarbonsäure, aliphatischen Carbonsäure (z. B. Pivalinsäure, Pentansäure, Isopentansäure, 2-Äthylbuttersäure oder Trichloressigsäure), aromatischen Carbonsäure (z. B. Benzoësäure), oder symmetrische Säureanhydride, ein Säureamid mit Imidazol, 4-substituiertem Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol, ein aktivierter Säureester, z. B. Cyanomethylester, Methoxymethylester, Vinylester, Propargylester, p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Trichlorophenylester, Pentachlorophenylester, Methansulfonylphenylester, Phenylazophenylester, Phenylthioester, p-Nitrophenylthioester, p-Cresylthioester, Carboxymethylthioester, Pyranylester, Pyridylester, Piperidylester, 8-Chinolylthioester, oder ein Ester mit N,N-Dimethylhydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyridon, N-Hydroxysuccinimid oder N-Hydroxyphthalimid.

In dieser Reaktion kann ein Kondensationsmittel zugesetzt werden. Typische geeignete Kondensationsmittel sind z. B. N,N--Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)carbodiimid, N,N'-diäthylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, N,N'-Carbonyldi(2-methyl-imidazol,

Pentamethylenketen-N-cyclohexylimin, Diphenylketen-N-cyclohexylimin, Alkoxyacetylen, 1-Alkoxy-1-chloro-äthylen, Trialkylphosphit, Äthylpolyphosphat, Isopropylpolyphosphat, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Oxalylichlorid, Triphenylphosphin, 2-Äthyl-7-hydroxybenzisoxazoliumsalz, 2-Äthyl-5-(m-sulfophenyl)-isoxazoliumhydroxyd-Intermolekularsalz und (Chloromethylen)-dimethylammoniumchlorid.

Typische geeignete Lösungsmittel sind z. B. Benzol, Äther, Methanol, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Äthylacetat und Pyridin. Die Reaktionstemperatur ist nicht sonderlich beschränkt und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlung oder bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Verbindung der Formel III kann in Form eines Säuresalzes verwendet werden, z. B. als Hydrochloridsalz oder Essigsäuresalz. Die Reaktion kann in Gegenwart einer basischen Substanz durchgeführt werden, z. B. von Alkalimetallbicarbonat (z. B. Kalumbicarbonat oder Natriumbicarbonat), Trialkylamin (z. B. Trimethylamin oder Triäthylamin), oder Pyridin.

Die Verbindungen der Formeln Ib und Ic können in ein nicht-toxisches, pharmazeutisch geeignetes Salz überführt werden.

Typische geeignete Salze der Verbindung der Formel Ib sind z. B. das Alkalimetallsalz, z. B. Natriumsalz oder Kaliumsalz. Typische geeignete Salze der Verbindung der Formel Ic sind z. B. ein anorganisches Säuresalz, beispielsweise das Hydrochloridsalz, oder ein organisches Säuresalz, z. B. das Essigsäuresalz oder Maleinsäuresalz.

Die Chromonderivate der Formeln Ia, Ib und Ic zeigen eine anti-allergische Wirkung und sind als Mittel zur Behandlung von Asthma verwendbar. Die Testergebnisse einiger typischer erfindungsmaßiger Verbindungen werden weiter unten angegeben.

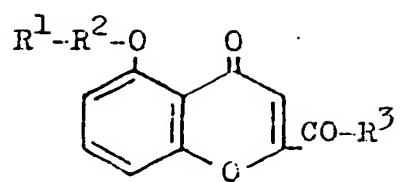
Die folgende Testmethode wurde angewandt. 5 männliche Ratten des Stammes Sprague-Dawley JCL mit einem Gewicht von 290 bis 310 g wurden für jeden Versuchsansatz verwendet. Die Versuchstiere wurden sensibilisiert durch intrakutane Injektion von 0,1 ml 5-fach verdünntes Reagine-ähnliches Rattenantiserum 48 Stunden vor Eieralbumin in den enthaarten Rücken und es wurden 0,1 ml 4-fach verdünntes Hyperimmun-Rattenantiserum 4 Stunden zuvor injiziert. 1 ml eines Gemisches aus Eieralbumin (5 mg) und Evansblau (5 mg) wurde intravenös injiziert. Unmittelbar daran wurden 0,1 ml einer 0,2 %igen Histaminlösung intrakutan injiziert.

1 Stunde nach der Injektion des Antigens und Farbstoffes wurden die Tiere getötet und die Haut am Rücken wurde entfernt. Der Farbstoff des blauen Fleckes wurde dann von der Haut extrahiert. Die blauen Fleckbezirke der Haut wurden ausgestanzt und mit einer Schneidzange in kleine Stücke geschnitten. Die kleinen Stücke wurden pro einen blauen Fleck mit 10 ml eines Gemisches aus 4 Teilen Aceton und 1 Teil 2 %ige Lösung von "RBS-25" (Marumoto Industrial Co., Ltd.) vermengt und 16 Stunden lang stehen gelassen. Nach 5 bzw. 16 Stunden wurde 30 Minuten lang geschüttelt. Nach 15 Minuten langem Zentrifugieren bei 2000 UpM wurde die optische Dichte des Überstandes bei 620 m μ bestimmt.

Das zu testende Mittel wurde 2 Stunden vor dem Antigen oral verabreicht oder 30 Sekunden lang vorher intravenös. Die durchschnittliche Menge an Farbstoff des Versuchstiers wurde mit derjenigen von Vergleichstieren verglichen. Die prozentuelle Hemmung für jeden Versuchsansatz wurde berechnet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt, wobei bezüglich der angegebenen Reste auf die folgende Formel Bezug genommen wird.

2331138

- 10 -



309882 / 1454

2331138

- 11 -

Verbindung			A	B	C	D	E
R ¹	R ²	R ³					
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ >\text{CH}-\text{O}- \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	$\text{-CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{-N}(\text{N-CH}_3)_2$	p.o.	60 min.	125	53.9	
					250	58.3	
					500	47.0	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$			i.p.	30 min.	4	4.0	
					16	22.3	
					64	72.9	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$				30 min.	125	48.2	
					250	66.7	
					500	90.6	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$			p.o.	60 min.	125	49.9	
					250	45.8	
					500	46.5	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$				120 min.	125	37.6	
					250	40.6	
					500	67.7	
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ >\text{N} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	"	-OH (Na-Salz)	i.v.	30 sec.	2	49	39.7
					8	78.2	79.6
					32	67.7	73.2
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	"	" (Na-Salz)	"	"	2	50.7	4.3
					8	72.1	72.4
					32	80.0	60.6
$\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{S-Na}^+$	"	" (Na-Salz)	"	"	2	22.8	
					8	27.7	28.1
					32	63.6	71.3

309882/1454

In obiger Tabelle bedeuten:

- A Art der Verabreichung
- B Vorbehandlungszeit
- C Dosis (mg/kg)
- D % Hemmung für Reagine-ähnliches Antiserum und
- E % Hemmung für Hyperimmun-Antiserum

Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Chromonderivate der Formeln Ia, Ib und Ic als antiallergische Mittel verwendbar sind.

Sie können nach üblichen bekannten Methoden verabfolgt werden in üblichen Typen von Einheiten-Dosierungen oder zusammen mit üblichen pharmazeutischen Trägern, um eine antiallergische Aktivität hervorzubringen. So können sie z. B. in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, die sie im Gemisch mit einem organischen oder anorganischen pharmazeutischen Trägermaterial enthalten, das für enterale oder parenterale Applikationen geeignet ist. Eine orale Verabreichung unter Verwendung von Tabletten, Kapseln oder in flüssiger Form, z. B. als Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen, oder eine Verabfolgung durch Injektion erwies sich als besonders vorteilhaft. Erfolgt eine Verformung in Tabletten, so sind die üblichen bekannten Bindemittel und Desintegrationsmittel, wie sie in therapeutischen Einheiten-Dosierungen Verwendung finden, verwendbar. Typische geeignete Bindemittel sind z. B. Glucose, Lactose, Akaziengummi, Gelatine, Mannit, Särkepaste, Magnesiumtrisilikat und Talk. Typische geeignete Desintegrationsmittel sind z. B. Maisstärke, Keratin, kolloidales Siliciumdioxyd und Kartoffelstärke. Erfolgt die Verabreichung in Form von Flüssigkeiten, so können die üblichen bekannten flüssigen Trägermittel verwendet werden.

Die Dosis oder therapeutisch wirksame Menge an Chromonderivat n der Formeln Ia, Ib oder Ic für den Menschen kann sehr verschi - den sein und reicht von etwa 10 bis 1000 mg/Tag beim Erwachse- nen. Die obere Grenze ist nur durch den Grad des gewünschten Effekts und aufgrund von wirtschaftlichen Erwägungen beschränkt. Zur oralen Verabfolgung sind etwa 1 bis 30 mg des therapeuti- schen Mittels pro Einheit-Dosierung verwendbar. Für Injektionen kann die aktive Komponente in Mengen von 1 bis 10 mg pro Einheit- Dosierung verwendet werden. Selbstverständlich kann die Dosie- rung der verwendeten aktiven Komponente beträchtlich variieren je nach Alter des Patienten und dem erwünschten Grad an thera- peutischem Effekt. Unter "pharmazeutischer Träger" sollen auch nicht-therapeutische Stoffe, die üblicherweise in Einheit-Dosi - rungen Verwendung finden, verstanden werden, z. B. Füllstoffe, Verdünnungsmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Desintegrations- mittel und Lösungsmittel. Selbstverständlich ist es auch mög- lich, die aktive Komponente, d. h. die reine Verbindung, ohne Verwendung eines pharmazeutischen Trägers zu verabreichen.

Gegebenenfalls kann die aktive Komponente auch im Gemisch mit anderen Therapeutika, z. B. Bronchodilator, verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

1. Äthyl-5-[-2-(2-oxo-5-chlorobenzothiazolin-3-yl)äthoxy]chromon-2-carboxylat

3,08 g 2-[-2-(2-Oxo-5-chlorobenzothiazolin-3-yl)äthoxy]chromon-2-carboxylat wurden in Benzol gelöst. Die erhaltene Lösung wurde tropfenweise bei Zimmertempe- ratur zu einer Suspension von Natriumäthoxyd gegeben, die aus 0,25 g Natriummetall und absolutem Äthanol in absolutem Benzol erhalten wurde. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang auf Rückfluß- temperatur erhitzt.

309882/1454

Danach wurden dem Gemisch 20 ml konzentrierte Salzsäure unter Kühlung zugesetzt, worauf das erhaltene Gemisch 30 Minuten lang bei 80°C gerührt wurde. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde mit Äthylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, gesättigt mit einer wäßrigen Lösung von Natriumbicarbonat und Wasser sowie getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Methanol und Äthylacetat umkristallisiert, wobei 1,4 g farblose Kristalle von Äthyl-5-/2-(2-oxo-5-chlorobenzothiazolin-3-yl)äthoxy/chromon-2-carboxylat erhalten wurden; F = 177 - 178,5°C.

2. Natrium-5-/2-(2-oxo-5-chlorobenzothiazolin-3-yl)äthoxy/chromon-2-carboxylat

1,3 g Äthyl-5-/2-(2-oxo-5-chlorobenzothiazolin-3-yl)äthoxy/chromon-2-carboxylat wurden in 80 ml 95 %igem Äthanol gelöst. Die Lösung wurde mit 5 ml einer wäßrigen Lösung von Natriumcarbonat (0,16 g) versetzt und das Gemisch wurde 40 Minuten lang unter Einleiten von Stickstoffgas auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Äthanol wurde unter verminderter Druck abdestilliert und der Rückstand wurde aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert, wobei 0,3 g farblose Kristalle von Natrium-5-/2-(2-oxo-5-chlorobenzothiazolin-3-yl)-äthoxy/chromon-2-carboxylat erhalten wurden; F = 190°C (Zers.).

Analyse für C₁₉H₁₁NO₆SClNa.3 1/2 H₂O

berechnet: C 45,42, H 3,61, Na 4,58

gefunden: C 45,36, H 3,50, Na 4,73

Beispiel 2

1. Äthyl-5-/2-(3,4-methylenedioxyphenoxy)äthoxy/chromon-2-carboxylat

Natriumäthoxyd, das aus 4,3 g Natriummétall und absolutem Äthanol erhalten wurde, wurde in absolutem Benzol suspen- diert. Die erhaltene Suspension wurde tropfenweise mit ei- ner Suspension aus 23,5 g 2-/2-(3,4-Methylendioxyphenoxy)- äthoxy-7-hydroxyacetophenon und 16,4 g Diäthyloxylat in absolutem Benzol versetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 1 Stunde lang auf Rückflußtemperatur erhitzt, danach mit kon- zentrierter Salzsäure unter Kühlung angesäuert und an- schließend 40 Minuten lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Äthylace- tat versetzt, worauf der unlösliche Feststoff durch Filtra- tion gesammelt wurde. Die Äthylacetatschicht wurde vom Fil- trat abgetrennt und unter verminderem Druck konzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde zu einem Gemisch aus 10 Teilen Methanol und 1 Teil Salzsäure gegeben, worauf das Gemisch 30 Minuten lang auf Rückflußtemperatur erhitzt wurde. Der gebildete, durch Filtration gesammelte Niederschlag wurde mit dem zuvor erhaltenen Feststoff kombiniert, worauf aus Benzol umkristallisiert wurde. Es wurden 15,9 g farblose Nadeln von Äthyl-5-/2-(3,4-methylendioxyphenoxy)äthoxy-7- chromon-2-carboxylat erhalten; F = 161 - 162°C.

Analyse für C₂₁H₁₈O₈

berechnet: C 63,31, H 4,55

gefunden: C 63,54, H 4,58

2. Natrium-5-/2-(3,4-methylendioxyphenoxy)äthoxy-7chromon-2- carboxylat

3,98 g Äthyl-5-/2-(3,4-methylendioxyphenoxy)äthoxy-7chromon-2- carboxylat wurden in einem Gemisch aus 50 ml Aceton und 200 ml absolutem Äthanol unter Erhitzen gelöst. Zu der Lösung wurde eine wäßrige Lösung von 0,55 g Natriumcarbonat unter Erhitzen zugegeben. Nach 2 Stunden langem Erhitzen des Gemisches auf Rückflußtemperatur wurde das Lösungsmittel unter verminderem

Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Erhitzen in Wasser gelöst und das unlösliche Material wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Aktivkohle behandelt. Danach wurde Äthanol zugegeben und die erhaltene Lösung wurde stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, wobei 2,5 g Kristalle von Natrium-5- $\text{C}_2\text{-}(\text{3},\text{4}-\text{methylendioxyphenoxy})$ -äthoxy- 7 -chromon-2-carboxylat erhalten wurden; $F = 206 - 208^\circ\text{C}$ (Zers.).

Analyse für $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}_8\text{Na} \cdot 2/3 \text{H}_2\text{O}$

berechnet: C 56,58, H 3,58, Na 5,70

gefunden: C 56,48, H 3,58, Na 5,95

Beispiel 3

1. Äthyl-5- $\text{C}_2\text{-}(\text{3-dimethylaminophenoxy})$ -äthoxy- 7 -chromon-2-carboxylat

Natriumäthoxyd, das aus 0,57 g Natriummetall und absolutem Äthanol erhalten wurden war, wurde in 30 ml absolutem Benzol suspendiert. Die Suspension wurde allmählich mit einer Lösung aus 2,6 g 2- $\text{C}_2\text{-}(\text{3-Dimethylaminophenoxy})$ -äthoxy- 7 -6-hydroxyacetophenon und 3,4 g Diäthyloxalat in 30 ml absolutem Benzol versetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 80°C auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Kühlen auf Zimmertemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert, wobei die Temperatur unter 40°C gehalten wurde. Es wurde ein rötlich-brauner pastenartiger Rückstand von Natrium-2-äthoxalylacetyl-3- $\text{C}_2\text{-}(\text{3-dimethylaminophenoxy})$ -äthoxy- 7 -phenolat erhalten. Der Rückstand wurde in 20 ml absolutem Äthanol gelöst und unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die erhaltene Lösung wurde 1,5 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und Äthylacetat versetzt. Die wäßrige Schicht wurde vom Reaktionsgemisch abgetrennt und mit einer 10 %igen wäßrigen Lösung von Natriumcarbonat alkalisch

309882/1454

gemacht, worauf mit Äthylacetat extrahiert wurde. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abdestilliert wurde. Die erhaltenen rohen Kristalle (2,21 g) wurden durch Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei 1,65 g Äthyl-5-β-2-(3-dimethylaminophenoxy)äthoxyγ-chromon-2-carboxylat erhalten wurden. Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei farblose Nadeln erhalten wurden; F = 110,5 - 112,0°C.

Analyse für C₂₀H₂₃NO₆

berechnet: C 66,49, H 5,83, N 3,52

gefunden: C 66,20, H 5,76, N 3,55

2. Natrium-5-β-2-(3-dimethylaminophenoxy)äthoxyγ-chromon-2-carboxylat

2,8 g Äthyl-5-β-2-(3-dimethylaminophenoxy)äthoxyγ-chromon-2-carboxylat wurden in 30 ml 99 %igem Äthanol suspendiert. Zu der Suspension wurden 10 ml einer wäßrigen Lösung von 0,36 g Natriumcarbonat zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden lang unter Stickstoffatmosphäre auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und danach aus 99 %igem Äthanol umkristallisiert, wobei 2,0 g rosa-rote Kristalle von Natrium-5-β-2-(3-dimethylaminophenoxy)äthoxyγ-chromon-2-carboxylat erhalten wurden; F = 257 - 259°C (Zers.).

Analyse für C₂₀H₁₈NO₆Na.5/4 H₂O

berechnet: C 58,01, H 4,85, N 3,38

gefunden: C 58,02, H 4,89, N 3,49

Beispiel 4Äthyl-5- β -2-(4-nitrophenoxy)äthoxy-7-chromon-2-carboxylat

Zu einer Suspension aus Natriumäthoxyd, die erhalten worden war aus 1,82 g Natriummétall und absolutem Äthanol in absolutem Benzol, wurde tropfenweise eine Suspension aus 10,0 g 2- β -2-(4-Nitrophenoxy)äthoxy-7-6-hydroxyacetophenon und 6,9 g Diäthyloxalat in absolutem Benzol unter 1 Stunde langem Rühren bei Zimmertemperatur zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt und danach unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das erhaltene Gemisch wurde 30 Minuten lang auf Rückflußtemperatur erhitzt, worauf Wasser zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äthylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Äthanol und Äthylacetat umkristallisiert, wobei 9,0 g gelbe Körnchen von Äthyl-5- β -(4-nitrophenoxy)äthoxy-7-chromon-2-carboxylat erhalten wurden; F = 158 - 161°C.

Beispiel 5Äthyl-5- β -2-(4-acetamidophenoxy)äthoxy-7-chromon-2-carboxylat

3,3 g 2- β -2-(4-Acetamidophenoxy)äthoxy-7-6-hydroxyacetophenon wurden in 25 ml Diäthyloxylat suspendiert. Zu der Suspension wurden langsam 2,4 g Natriumhydroxyd unter Rühren bei Zimmertemperatur zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei 50 bis 60°C 2 Stunden lang gerührt und danach bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach wurde das Gemisch mit 80 ml Benzol und 5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt, worauf es bei 50 bis 60°C 30 Minuten lang gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äthylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit einer

5 %igen Lösung von Natriumhydroxyd und mit Wasser gewaschen, worauf er über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck abgedampft und der Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Chloroform umkristallisiert, wobei 1,3 g farblose Kristalle von Äthyl-5- \langle -2-(4-acetamidophenoxy)äthoxy- \rangle chromon-2-carboxylat erhalten wurden; F = 220 - 222°C.

Analyse für C₂₂H₂₁NO₇

berechnet: C 64,23, H 5,15, N 3,41

gefunden: C 64,34, H 5,03, N 3,50

Beispiel 6

Natrium-5- \langle -2-(4-aminophenoxy)äthoxy- \rangle chromon-2-carboxylat

Eine Lösung von 3,4 g Äthyl-5- \langle -2-(4-aminophenoxy)äthoxy- \rangle chromon-2-carboxylat in 250 ml 95 %igem Äthanol wurde gekocht, worauf 20 ml einer wässrigen Lösung von 0,5 g Natriumcarbonat auf einmal unter Erhitzen zugegeben wurden. Das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Äthanol unter verminderter Druck abgedampft. Der Rückstand wurde aus 80 %igem Äthanol umkristallisiert, wobei 3,5 g braune schuppige Kristalle von Natrium-5- \langle -2-(4-aminophenoxy)äthoxy- \rangle chromon-2-carboxylat erhalten wurden; F = 195 - 197°C.

Analyse für C₁₈H₁₄NO₆Na·H₂O

berechnet: C 56,70, H 4,23, N 3,67

gefunden: C 56,59, H 3,93, N 3,58

Beispiel 7

Natrium-5-2-4-(2-oxo-5-chlorobenzothiazolin-3-ylacetyl)-1-piperazinyläthoxychromon-2-carboxylat

4,3 g Äthyl-5-2-4-(2-oxo-5-chlorobenzothiazolin-3-ylacetyl)-1-piperazinyläthoxychromon-2-carboxylat wurden in 50 ml 99 %igem Äthanol suspendiert. Zu der Suspension wurden 12 ml einer wäßrigen Lösung von 0,18 g wasserfreiem Natriumcarbonat zugegeben und das Gemisch wurde 3 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und 3 Stunden lang stehen gelassen. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und aus einem Gemisch aus Dimethylformamid und Äthanol umkristallisiert, wobei 3,1 g blaßrosa Plättchen von Natrium-5-2-4-(2-oxo-5-chlorobenzothiazolin-3-ylacetyl)-1-piperazinyläthoxychromon-2-carboxylat erhalten wurden; F = 154 - 156°C (Zers.).

Analyse für C₂₅H₂₁N₃O₇SClNa.C₂H₅OH

berechnet: C 52,99, H 4,45, N 6,87, Na 3,76

gefunden: C 53,06, H 4,51, N 6,05, Na 4,03

Beispiel 8

2-(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-5-(2-phenoxyäthoxy)chromon

35 ml Thionylchlorid wurden zu 2,6 g 5-(2-Phenoxyäthoxy)chromon-2-carboxylsäure zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde 4 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde zunächst durch Destillation und anschließend durch mehrmaliges Waschen mit absolutem Benzol vollständig entfernt, wobei rohe Kristalle aus 5-(2-Phenoxyäthoxy)-chromon-2-carboxylylchlorid erhalten wurden. Das Rohprodukt wurde in etwa 40 ml absolutem Benzol gelöst und die erhaltene

Lösung wurde tropfenweise unter Röhren zu einer Lösung von 1,6 g 1-Methylpiperazin in 50 ml absolutem Benzol unter Eiskühlung zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 3 Stunden lang unter Eiskühlung gerührt und anschließend über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser geschüttet. Das wässrige Gemisch wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und danach mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, worauf das Äthylacetat unter verminderter Druck entfernt wurde unter Zurückklasung von 0,9 g eines braunen Öls. Das braune Öl wurde abgetrennt und durch Säulenchromatographie auf Aluminiumoxyd gereinigt, wobei 0,4 g eines orangefarbenen Öls erhalten wurden. Das reine Öl wurde mit einem Gemisch aus Benzol und Äther angerieben, wobei 0,35 g blaßgelbe Plättchen von 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-5-(2-phenoxyäthoxy)chromon erhalten wurden; F = 90 - 91,5°C.

Analyse für C₂₃H₂₄N₂O₅

berechnet: C 67,63, H 5,92, N 6,86

gefunden: C 67,80, H 5,97, N 6,69

Beispiel 9

2-(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-5-(2-äthoxyäthoxy)-chromon

4,5 g 1-Methylpiperazin wurden tropfenweise zu einer Suspension aus 5,0 g 5-(2-Äthoxyäthoxy)chromon-2-carbonsäure in 50 ml Chloroform zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde tropfenweise mit einer Lösung aus 2,0 g Phosphortribromid in 10 ml Chloroform unter Eiskühlung innerhalb von 10 Minuten versetzt. Das erhaltene Gemisch wurde unter Eiskühlung 2 Stunden lang und danach bei Zimmertemperatur eine weitere Stunde lang gerührt, worauf das Reaktionsgemisch mit 250 ml Äthylacetat versetzt wurde. Das Gemisch wurde zweimal mit einer 5 %igen wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat im Wechsel mit Wasser gewaschen

309882/1454

BAD ORIGINAL

und anschließend getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck abdestilliert, wobei 500 mg 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-5-(2-äthoxyäthoxy)chromon erhalten wurden.

Das erhaltene Produkt wurde in üblicher bekannter Weise in das Maleat überführt; F = 69 - 71°C.

Beispiel 10

2-(N-Hydroxycarbamoyl)-5-(2-phenoxyäthoxy)-chromon.

Zu einer Lösung von 2,8 g Hydroxylaminhydrochlorid in 15 ml Methanol wurde bei 50°C eine wässrige Lösung von 3,6 g Kaliumhydroxyd in 10 ml Methanol und 2 Tropfen Wasser gegeben. Nachdem das Kaliumchlorid unter Eiskühlung ausgefallen war wurde das Gemisch mit einer Lösung von 7,1 g Äthyl-5-(2-phenoxyäthoxy)chromon-2-carboxylat in 50 ml Methanol auf einmal versetzt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur 30 Minuten lang gerührt und anschließend filtriert. Das unlösliche Material wurde mit heißem Methanol gewaschen und die Waschlösungen und das zuvor erhaltene Filtrat wurden vereinigt und unter Kühlung stehen gelassen, wobei sich farblose Nadeln bildeten. Das Produkt wurde durch Filtration gesammelt, wobei 8,2 g Kaliumsalz von 2-(N-Hydroxycarbamoyl)-5-(2-phenoxyäthoxy)chromon erhalten wurden, das in 100 ml suspendiert und durch Zugabe von Essigsäure unter Rühren bei Zimmertemperatur angesäuert wurde. Das Gemisch wurde 20 Minutenlang geschüttelt und die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt. Die erhaltenen Kristalle wurden in Dimethylformamid unter Erhitzen gelöst und das unlösliche Material wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und aus einem Gemisch aus Dimethylformamid und Methanol umkristallisiert, wobei 3,2 g eines weißen Pulvers von 2-(N-Hydroxycarbamoyl)-5-

309882 / 1454

SAD ORIGINAL

(2-phenoxyäthoxy)chromon erhalten wurden; F = 210 - 212°C
(Zers.).

Analyse für C₁₈H₁₅N₀₆

berechnet: C 63,34, H 4,43, N 4,10

gefunden: C 63,42, H 4,28, N 4,00

Beispiel 11

5-(2-Phenoxyäthoxy)chromon-2-carbonsäure-hydrazid

6 g Äthyl-5-(2-phenoxyäthoxy)chromon-2-carboxylat wurden in einem Gemisch aus 60 ml absolutem Methanol und 30 ml trockenem Dimethylformamid unter Erhitzen gelöst. Die erhaltene Lösung wurde mit einer Lösung von 1,2 g Hydrazinhydrat in absolutem Äthanol auf einmal versetzt, worauf das erhaltene Gemisch 3,5 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen wurde. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und aus einem Gemisch aus Dimethylformamid und Äthanol umkristallisiert, wobei 3,2 g blaßgelbe, schuppige Kristalle von 5-(2-Phenoxyäthoxy)chromon-2-carbonsäure-hydrazid erhalten wurden; F = 200 - 201°C.

Analyse für C₁₈H₁₆N₂O₅

berechnet: C 63,52, H 4,74, N 8,23

gefunden: C 63,42, H 4,48, N 8,01

Beispiel 12

Die folgenden Verbindungen wurden in entsprechender Weise wie in Beispiel 8 beschrieben erhalten.

(1) 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-5-(2-isopropoxyäthoxy)-chromon

(Maleat) F = 80°C

309882/1454

2331138

- 24 -

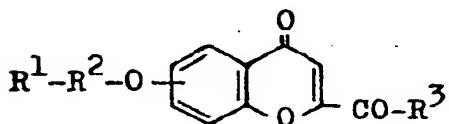
(2) 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-5-(2-propoxyäthoxy)-chromon
(Maleat) F = 78 - 80°C

(3) 2-4-(2-Hydroxyäthyl)-1-piperazinyl carbonyl-5-(2-phenoxyäthoxy)chromon
(Hydrochlorid) F = 191°C

309882/1454

P a t e n t a n s p r ü c h

1. Chromone der Formel



worin bedeuten:

R^1 einen Alkoxyrest, einen ggf. mit Halogen oder Acyl substituierten N,S-haltigen heterocyclischen Rest oder einen ggf. mit Amino-, Alkylamino-, Acylamino-, Nitro- oder Alkylendioxygruppen substituierten Aryloxyrest,

R^2 einen Alkylenrest und

R^3 einen Hydroxy- oder Alkoxyrest oder einen Rest der Form I
 $\text{I}: \text{--N}(\text{R}^4)\text{--R}^5$, worin für sich allein R^4 ein Wasserstoffatom und

R^5 eine Hydroxy- oder Aminogruppe, oder R^4 und R^5 gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom einen mit Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppen substituierten Piperazinylrest darstellen,

wobei gilt, daß, wenn R^3 einen Hydroxy- oder Alkoxyrest bedeutet, R^1 ein mit Halogen oder Acyl substituierter N,S-haltiger heterocyclischer Rest oder ein mit Amino-, Alkylamino-, Acylamino-, Nitro- oder Alkylendioxygruppen substituierter Aryloxyrest ist,

ggf. in Form von nicht-toxischen, pharmazeutisch brauchbaren Salzen.

2. Chromon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ einen gegebenenfalls durch Halogen substituierten N,S-haltigen heterocyclischen Rest oder einen durch Alkylamino-, Acylamino-, Nitro- oder Alkylendioxygruppen substituierten Aryloxyrest, R² einen Alkylenrest und R³ einen Alkoxyrest bedeuten.
3. Chromon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ einen ggf. durch Halogen oder Acyl substituierten N,S-haltigen heterocyclischen Rest oder einen durch Amino-, Alkylamino- oder Alkylendioxygruppen substituierten Aryloxyrest, R² einen Alkylenrest und R³ einen Hydroxyrest bedeuten und die Verbindung ggf. als Alkalimetallsalz vorliegt.
4. Chromon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ einen durch eine Alkylamino- oder Alkylendioxygruppe substituierten Aryloxyrest, R² einen Alkylenrest und R³ einen Hydroxyrest bedeuten und die Verbindung ggf. als Alkalimetallsalz vorliegt.
5. Chromon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ einen durch eine Methylendioxy- oder Dimethylaminogruppe substituierten Phenoxyrest, R² einen Äthylenrest und R³ einen Hydroxyrest bedeuten und die Verbindung ggf. als Natriumsalz vorliegt.
6. Natrium-5-/-2-(3,4-methylendioxyphenoxy)äthoxy_-7chromon-2-carboxylat.

- 1 -
27

7. Chromon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ einen durch Halogen substituierten kondensierten N,S-haltigen heterocyclischen Rest, R² einen Alkylenrest und R³ einen Hydroxyrest bedeuten und die Verbindung ggf. als Alkalimetallsalz vorliegt.
8. Chromon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ den Rest 5-Chloro-2-oxobenzothiazolin-3-yl, R² einen Äthylenrest und R³ einen Hydroxyrest bedeuten und die Verbindung ggf. als Natriumsalz vorliegt.
9. Chromon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ einen Alkoxy- oder Aryloxyrest, R² einen Alkylenrest und R³ einen Rest der Formel

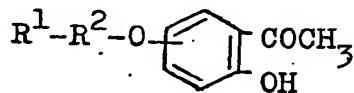
$$\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ -\text{N}- \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$$
 bedeuten, wobei für sich allein R⁴ ein Wasserstoffatom und R⁵ eine Hydroxy- oder Aminogruppe, oder R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom einen durch eine Alkyl- oder Hydroxylalkylgruppe substituierten Piperazinylrest darstellen, wobei die Verbindung ggf. in Form eines nicht-toxischen, pharmazeutisch brauchbaren Säuresalzes vorliegt.
10. Chromon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ einen Alkoxy- oder Aryloxyrest, R² einen Alkylenrest und R³ einen 4-Alkyl-1-piperazinylrest bedeuten und die Verbindung ggf. in Form eines nicht-toxischen, pharmazeutisch brauchbaren Säuresalzes vorliegt.
11. Chromon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ einen Isopropoxy- oder Phenoxyrest, R² einen Äthylenrest und R³ einen 4-Methyl-1-piperazinylrest bedeuten.

2331138

- 4 -
18

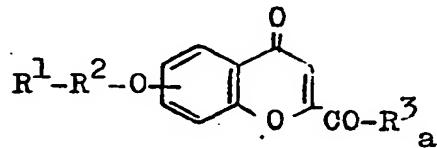
12. 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-5-(2-phenoxyäthoxy)chromon.

13. Verfahren zur Herstellung eines Chromonderivats nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



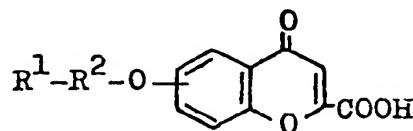
worin R^1 und R^2 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Oxalsäurederivat umgesetzt und das erhaltene Reaktionsprodukt mit einer Säure reagieren läßt.

14. Verfahren zur Herstellung eines Chromonderivats nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



worin R^3_a einen Alkoxyrest bedeutet und R^1 und R^2 die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben, hydrolysiert und das erhaltene Reaktionsprodukt in an sich bekannter Weise in ein Alkalimetallsalz überführt.

15. Verfahren zur Herstellung eines Chromonderivats nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



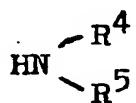
309882/1454

2331138

- 5 -

29

worin R¹ und R² die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben, oder ein reaktives Derivat derselben mit einer Verbindung der Formel



worin R⁴ und R⁵ die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben, umsetzt und das erhaltene Reaktionsprodukt in an sich bekannter Weise in ein Säureadditionssalz überführt.

16. Mittel mit entiallergischer Wirkung, gekennzeichnet durch eine Verbindung gemäß Anspruch 1 als wirksame Komponente.

- . -